Ein Beitrag zur Kenntnis der lymphatischen Leukämie.

INAUGURAL-DISSERTATION
VERFASST UND DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
K. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
VORGELEGT VON

AG. LANDW. BIBL.

August Haupt
aus Bad Soden am Taunus.

Berlin 1909
Druck von Emil Ebering
Mittelstrasse 29.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Würzburg.

Referent: Herr Geheimrat Prof. Dr. von Leube.

Dem Andenken meines Vaters

gewidmet.

Anregung zu der vorliegenden Arbeit gab ein Fall von Leukämie, der auf der inneren Abteilung von Herrn Geheimrat Professor Dr. von Leube zur Beobachtung kam.

Gerade die Erforschung der Leukämie gab zu den widersprechendsten Ansichten Anlass. Ist ihre Genese fast noch in Dunkel gehüllt, so zeigt auch der ganze Verlauf, im besonderen der Blutbefund in den meisten Fällen ein immer neues Bild, so dass man wohl berechtigt ist, die Kenntnis dieser Krankheit zu fördern durch neue Beiträge, besonders wenn der Fall, wie der unsrige, sowohl durch den Verlauf, als auch durch den Sitz der Erkrankung interessant ist. Der Fall dürfte betrachtet werden als akute lymphatische Leukämie. Es sei mir gestattet vor Betrachtung des Krankheitbildes einige einleitende Worte zu geben.

Grawitz (1), ebenso wie Pappenheim (2) unterscheidet zwei Formen der Leukämie:

1. Die gemischtzellige Leukämie, welche identisch ist mit der lienalen-medullären Leukämie;

2. die lymphatische oder lymphoide Leukämie.

Unter der gemischtzelligen Leukämie versteht Grawitz (1) die Form, bei der der Blutbefund keinen einheitlichen Charakter hat, sondern durch das Auftreten von Myelocyten, einkernigen Eosinophilen, kleinen Lymphocyten und grösseren Formen der basophilen Gattung, daneben von grossen einkernigen Formen und Erythroblasten ein buntes Bild zeigt. Bei der lymphatischen Leukämie dagegen sehen wir ein starkes Ueberwiegen der Lymphocyten, während

die anderen Formen meistens nicht vorhanden oder wenigstens nur spärlich vertreten sind.

A. Fränkel (3) hat auf Grund zahlreicher Beobachtungen darauf hingewiesen, dass der rein lymphatische Charakter besonders bei den akut auftretenden Fällen vorhanden ist, während bei den chronischen Fällen mehr der gemischtzellige Typus hervortritt.

Demgegenüber hat Grawitz (1) bei eminent chronischem Verlauf den lymphoiden Charakter gesehen, er leugnet aber keineswegs, dass bei chronischen Fällen gewöhnlich der Blutbefund gemischtzellig ist.

Betrachten wir im folgenden kurz das Wesen der akuten lymphatischen Leukämie.

Gibt es überhaupt eine akut verlaufende Leukämie? Dass die Leukämie in akuter Weise auftritt, wurde früher vielfach geleugnet. Wurde doch der Einwand erhoben, dass die ersten Symptome vielleicht oft so milde waren, dass eine Erkrankung noch gar nicht in Frage kam und so Unrichtigkeiten in der Anamnese unterlaufen mussten. Demgegenüber finden wir in der Literatur derartige schlagende Beweise für das Auftreten einer akuten Leukämie, dass der obige Einwand voll und ganz entkräftigt wird. Freilich bewegt sich die Auffassung des Wortes „akut“ oft in recht weiten Grenzen. Für diese Bezeichnung massgebend wird einerseits der zeitliche Verlauf, andererseits die Art des jeweiligen Einsetzens, des Verlaufes und schliesslich die Schwere der Erscheinungen gemacht. Grawitz (1) stimmt in dieser Frage mit Fränkel (3) vollkommen überein, wenn er weniger die Zeit als die Eigentümlichkeit des Verlaufes in Betracht zieht und in die Kategorie der akuten Fälle auch noch solche rechnet, die bei entsprechendem Verlauf eine Dauer von 3—4 Monaten haben. Von diesem Gesichtspunkte aus rechnet auch Fränkel (3) einen Fall von 16 wöchentlicher Dauer,

in dessen Verlauf allerdings eine erhebliche Remission eintrat, wie Troje (4) mitteilt, zu akut auftretender Leukämie.

Viel wichtiger für die Entscheidung, ob ein Fall als akut oder chronisch bezeichnet werden darf, ist, wie bereits erwähnt, die Form des Beginnes, des Verlaufes, der Symptome.

Sind die Symptome oft nur allgemeiner Natur, wie Gliederschmerzen, Müdigkeit, Abgeschlagenheit usw., so können sie andererseits so stürmisch auftreten mit Schüttelfrost und Fieber, dass eine schwere Infektionskrankheit leicht in Frage kommen könnte. Einen interessanten Fall hierzu teilt Hansemann (5) mit. Die akute Leukämie unter hauptsächlicher Beteiligung des Darmes machte so den Eindruck einer Infektionskrankheit, dass der Patient sogar auf die Quarantänestation gebracht wurde, wo dann erst die wahre Natur der Krankheit erkannt wurde. Nach Fränkel (3) gehört zu den charakteristischen Symptomen die hämorrhagische Diathese, die vielfach zu Blutungen in die Haut, die Schleimhäute, die Mundhöhle, den Darm und Blase und, nicht zu vergessen, in die Netzhaut führt. Als besonders typisch wird auch noch das Befallensein des Zahnfleisches angegeben, das sich äussert teils in Blutungen, teils in Schwellungszuständen, teils in nekrotischem Zerfall. Nach Hirschfeld und Alexander (6) sind auch noch pathognomische Zeichen: Sternalschmerz und multiple Periostitis. Erwähnen wir dann noch die oft sehr starke Anämie, die Drüsenschwellungen, die Vergrösserung der Milz und Leber, die oftmals erheblichen Temperatursteigerungen, so haben wir kurz die Hauptsymptome der akuten Leukämie gezeichnet.

Was nun ihr Auftreten anbetrifft, so ist in dieser Beziehung die Statistik von Ebstein (7) besonders belehrend. Ebstein gibt 17 Fälle von akuter Leukämie an, von denen der kürzeste $2^1/_2$ Wochen, der längste 9 Wochen dauerte, und wenn wir allein von Fränkel (3) hören, dass er innerhalb von fünf Jahren nicht weniger als neun Fälle zu beobachten Ge-

legenheit hatte, so können wir wohl verstehen, wenn er behaupten kann, dass seiner Wahrnehmung nach die akute Form viel häufiger vorkomme als die chronische Form der Leukämie.

Die akuten Fälle treten, wie bereits kurz erwähnt, fast stets unter dem Bild der lymphatischen oder lymphoiden Leukämie auf. Betrachten wir den Blutbefund etwas näher, so bemerkt man folgendes:

Schon beim Beginn der Erkrankung ist die Zahl der roten Blutkörperchen sehr stark vermindert. Während des Verlaufes nehmen sie gewöhnlich noch sehr ab. Auch der Hämoglobingehalt ist sehr gering. Dagegen sehen wir eine starke Vermehrung der weissen Blutkörperchen, nach Cabot (8) bis 220 000, nach Sternberg (9) bis 410 000, nach Pinkus (10) bis 550 000. Beherrscht wird das ganze Blutbild durch die grosse Zahl der Lymphocyten, so dass die geringe Menge der polymorphkernigen und eosinophilen Leukocyten kaum in Betracht kommt.

Von den Lymphocyten müssen wir wieder die beiden Formen Ehrlichs unterscheiden, die grossen und die kleinen. Entgegen der Ansicht, dass der Reichtum an grossen Lymphocyten für die akute Art der lymphoiden Leukämie charakteristisch sei, behaupten Ehrlich und Lazarus (12), hauptsächlich gestützt auf einen in der Gehrhardtschen Klinik beobachteten Fall, dass auch chronisch verlaufende Fälle diese Vermehrung der grossen Lymphocyten zeigen können.

War man früher der Meinung, die besonders Lazarus (11) und Pinkus (10) vertraten, dass eine akute Leukämie überhaupt niemals mit myelogenem Blutbefund aufträte, so haben zahlreiche Beiträge zu dieser Frage das Gegenteil bewiesen.

Mayer und Sternberg (12), ebenso wie Alexander und Hirschfeld (6), können für sich das Verdienst in Anspruch nehmen, zuerst Fälle von unstreitbar akuter myelogener Leukämie beschrieben zu haben. Auch Grawitz (1), Pfann-

kuch (13), Weber haben Beiträge geliefert. Gerade der Fall von Alexander und Hirschfeld ist sehr überzeugend, da der betreffende Patient schon vor dem Auftreten der charakteristischen Blutveränderungen in ärztlicher Behandlung stand. Er zeigte bei der 14tägigen Beobachtung zuerst nur eine schwere Anämie (35 % Hämoglobin, zwei Millionen rote Blutkörperchen, geringe Poikilocytose). Plötzlich innerhalb weniger Tage sank die Zahl der roten Blutkörperchen unter Auftreten von Fieber, Netzhautblutungen, geschwürigen Prozessen an Mund, Milztumor. Die Leukocytenzahl dagegen stieg auf 30 800 und im Blut erschienen sehr viele Myelocyten. Die weiteren Untersuchungen ergaben ein Hochbleiben der Myelocyten und das Vorhandensein zahlreicher nicht granulierter polymorphkerniger Leukocyten. Während die Leukocytenzahl noch bis 64 000 stieg, nahm der Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen noch weiter ab, auch einige Megaloblasten wurden beobachtet. 14 Tage nach Beginn des Fiebers starb der Patient.

Die Literatur zeigt uns also, dass das Bestehen einer akuten myelogenen Leukämie nicht geleugnet werden darf und kann. Dadurch wird aber nicht der von Fränkel (3) aufgestellte Satz erschüttert, dass die lymphatische Form der gewöhnlichste oder wenigstens häufigste Befund der akuten Leukämie ist.

Nach diesen einleitenden Worten wollen wir nun unsern Krankheitsfall betrachten.

Es handelt sich um den $3^1/_2$ jährigen Knaben Joseph B. aus Hundheim bei Wertheim, der am 1. Juli 1908 in das Juliusspital zu Würzburg aufgenommen wurde und am 7. Juli 1908 zum Exitus kam.

Anamnestisch lässt sich von der Mutter erfahren, dass die Eltern und ein Bruder des Patienten gesund sind, dass aber vier Geschwister während oder kurz nach der Geburt gestorben sind. Drei Kinder, darunter auch der Patient, sind Frühgeburten (im achten Monat). Irgendwelche An-

haltspunkte für eine luetische Erkrankung der Eltern sind nicht vorhanden.

Im vergangenen Winter hatte der Knabe Masern und Lungenentzündung, sowie eine leichte Diphtherie. Von diesen Krankheiten erholte sich der Patient vollkommen. Die Mutter merkte ihrem Kinde absolut nichts krankhaftes mehr an. Ende April trat plötzlich Ohrenfluss auf, die Drüsen vor und unter dem Ohre begannen anzuschwellen, ebenso die beiden Hoden. Zugleich stellte sich Appetitlosigkeit ein, der Knabe wurde blässer und schwächer, so dass er drei Wochen das Bett hüten musste. Der Stuhlgang war stets sehr trocken, Blut oder Würmer wurden niemals darin beobachtet. In der letzten Zeit erbrach Patient die nur mehr flüssige Nahrungsaufnahme. Geringer Husten und wenig Auswurf war vorhanden.

Status praesens:

Es handelt sich um einen ziemlich kräftig-gebauten, seinem Alter entsprechend aussehenden Knaben. Die sichtbaren Schleimhäute sind absolut blass, die Hautfarbe besonders die der Ohren ganz weiss, die fossae supraclaviculares sind auf beiden Seiten etwas eingefallen. Beide Oberschenkel zeigen eine geringe Verkrümmung. Exantheme, Narben, Oedeme sind nicht vorhanden.

Drüsen: In den Leistenbeugen und in der linken Achselhöhle sind einige erbsengrosse, harte, geschwollene Lymphdrüsen zu fühlen.

Respirationsapparat: Der Brustkorb hebt sich beiderseits gleichmässig bei der Atmung, die Lungengrenzen sind gut verschieblich. Die Atmung ist überall rein vesikulär, über der ganzen Lunge herrscht heller Lungenschall.

Zirkulationsapparat: Die Herzgrenzen überschreiten die Norm nicht, die Herztöne sind rein.

Digestionstraktus: Die Zunge ist nicht belegt, das

Abdomen leicht aufgetrieben, angeblich aber nirgends druckempfindlich.

Leber: Die Leberdämpfung ist deutlich verbreitert, der untere Leberrand reicht bis handbreit unter den Rippenbogen.

Milz: Die Milz ist deutlich vergrössert, ihr scharfer Rand ist gut zu fühlen.

Hoden: Beide Hoden sind geschwollen und fühlen sich steinhart an, sind aber auf Druck nicht empfindlich.

Urin: Kein Eiweiss, kein Zucker.

Reflexe: Pupillar-, Plantar- und Patellar-Reflexe sind gut auszulösen.

Eine Untersuchung des Augenhintergrundes, vorgenommen von Herrn Privatdozenten Dr. Wessely, ergibt folgenden Befund: Die Blutgefässe sind eng und blass, links sind in der Netzhaut kleine, punktförmige Hämorrhagien vorhanden.

Die Zählung der Blutkörperchen am 2. Juli ergab eine exorbitante Verminderung der Erythrocyten: 888 000 im cmm. Kernhaltige rote Blutkörperchen, Poikilocyten wurden nicht wahrgenommen. Der Hämoglobingehalt betrug nicht mehr als 10 %.

Die Zahl der weissen Blutkörperchen war stark vermehrt: 52 800, die Verhältniszahl gegenüber den roten Blutkörperchen betrug mithin 1 : 16,8.

Das Verhältnis der einzelnen Leukocytenarten in Prozenten ausgedrückt, war folgendes:

Kleine Lymphocyten	85 %
Grosse Lymphocyten und Uebergangsformen	5 %
Polynukleäre neutrophile Leukocyten	10 %

Der Verlauf der Krankheit während der siebentägigen Beobachtung ist folgender:

3. VII. 1908. Nahrung wird genügend aufgenommen. Kein Erbrechen.

4. VII. 1908. Nach jeder Nahrungsaufnahme tritt Erbrechen ein. Das Erbrechen hat sauere Reaktion. Die

Atmung ist sehr beschleunigt. Patient hat viel Durst. Die Ophthalmoreaktion fällt negativ aus.

5. VII. 1908. Die Cervicaldrüsen sind beträchtlich geschwollen, besonders die Glandulae inframaxillares. Die Inguinaldrüsen und die linken Axillardrüsen fühlen sich wie steinharte Linsen (und noch kleiner) an. Beide Hoden und Nebenhoden sind steinhart und ungefähr von der Grösse eines Taubeneies. In der linken Lungenspitze ist nach aussen hin eine geringe Verkürzung des Perkussionsschalles unverkennbar. Das Atmen zeigt links einige bronchitische Geräusche.

Eine Röntgenaufnahme liefert folgenden Befund:

Ueber den Lungen ist kein Schatten nachweisbar, ebensowenig ist eine Auftreibung der Knochen irgendwo zu erkennen. Der Herzschatten ist etwas nach rechts verbreitert.

6. VII. 1908. Die Milzvergrösserung ist bedeutend zurückgegangen, man fühlt nur noch den unteren Rand unter dem Rippenbogen. Auch die Leber überragt den Rippenbogen nach unten nur mehr um drei Querfinger.

Eine nochmalige Blutuntersuchung liefert folgendes: Das Verhältnis zwischen den roten und weissen Blutkörperchen hat sich kaum geändert. Der Hämoglobingehalt ist auch auf 10 $^0/_0$ stehengeblieben. Das Verhältnis der einzelnen Leukocytenarten zueinander ist ebenfalls fast noch dasselbe. Die polynukleären neutrophilen Leukocyten haben nur eine geringe Zunahme erfahren bei entsprechender Abnahme der kleinen Lymphocyten. Die Zahlen sind folgende:

Kleine Lymphocyten	80 $^0/_0$
Grosse Lymphocyten und Uebergangsformen	5 $^0/_0$
Polynukleäre neutrophile Leukocyten	15 $^0/_0$

7. VII. 1908. Um 4 Uhr nachmittags stellen sich plötzlich heftige Leibschmerzen ein, dann folgt Erbrechen. Der Patient stöhnt. Der Puls ist rasch und klein. Um $^3/_4$5 Uhr tritt der Tod ein.

Es ist zur Vervollständigung des Krankheitsbildes noch

nachzuholen, dass während des Verlaufes unregelmässige Temperatur bestand, die meistens zwischen 37 ^{0} und 38 ^{0} schwankte, am 5. Juli aber bis 39,5 ^{0} stieg.

Die klinische Diagnose lautete: Leukämia lymphatica, acuta, Anämia gravis.

Die am 8. VII. 1908 vorgenommene Sektion (Obduzent Prof. Dr. Borst) ergab folgenden Befund:

Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind sehr blass. Eine leichte Drüsenanschwellung, besonders in der Inguinalgegend, ist zu fühlen. Der rechte Oberschenkelknochen lässt sich nur schwer durchsägen. Als Ursache zeigt sich eine Verbreiterung der Corticalis und diffuse Zunahme der spongiösen Substanz. Das Mark ist nur an einzelnen Stellen sehr blassrötlich, sonst gelb, fast citerartig. Die Bauchdecken sind fettarm, die Leber rötlichbraun gefärbt. Die Drüsen am Hals sind weiss, sehr hart, manche etwas grösser als normal. Stärker vergrössert sind die Lymphdrüsen an der linken Halsseite. Der Zwergfellstand ist rechts sechste Rippe, links ebenfalls sechste Rippe. Der Leberrand überragt den Rippenbogen in der Mamillarlinie um $4^1/_2$ cm. Der vordere Milzpol kommt unter dem linken Rippenbogen zum Vorschein, ist beträchtlich vergrössert. Im Fundus des Magens ist die Schleimhaut sulzig erweicht, im Magen blassgelblicher Speisebrei. Die Leber ist an der Oberfläche mit dem Zwerchfell durch ältere Adhäsionen verwachsen. Die Lungen sind äusserst blass und lufthaltig. Die Thymus präsentiert sich als kleiner, flacher, blasser Körper, ist hauptsächlich rechts entwickelt und matroskopisch ohne Befund. Auf dem Epikard sind kleine Blutungen. Schon durch das Epikard sieht man gelbe Flecken des Myokards. Das Herzblut ist grösstenteils flüssig, sehr dünn, blassrot. Der Herzmuskel ist ganz blass, graugelb, die Klappen sind intakt, das Herzfleisch ist gelbtigerartig gefleckt. Die Bronchialdrüsen sind klein, hart. Die Lungen sind lufthaltig, die Unterlappen blutreich. Die Bronchialschleimhaut ist mit

wenig glasigem Schleim bedeckt. Weder die Tonsillen noch die Zungenbälge sind irgendwie vergrössert. Die Inspektion des Kehlkopfs, Rachens, Oesophagus gibt keine pathologischen Veränderungen. Der rechte Hoden ist etwas vergrössert und fühlt sich hart an. Auf dem Durchschnitt sieht man vom Hodenparenchym fast nichts mehr, die Hohlräume der tunica vaginalis propria sind verödet, die Blätter sind verwachsen, auch der Nebenhoden ist gleichmässig infiltriert, vom Hoden nicht zu trennen. Die Nebenhoden sind atrophisch. Die Milz ist gross, gelappt, 13 cm lang, $6^1/_2$ cm breit, 1 cm dick, auf der Oberfläche zeigt sich eine Verdickung der Kapsel. Das Parenchym schimmert violett, dazwischen sind dunkelviolette Stellen, eigentümlich verzweigt, Venen folgend. Die Pulpa ist dunkelrot, die Malpighischen Körperchen sind nicht vergrössert, im Gegenteil undeutlich sich abgrenzend. Die Leber ist 15 cm breit, die Höhe des rechten Lappens beträgt $12^1/_2$ cm, die des linken $9^1/_2$ cm, die Dicke des rechten etwa 5 cm, fühlt sich fest an. Die Farbe ist rötlichbraun, die zentralen Acini sind trübgelb, in der Peripherie der Acini ist ein grauer Saum (Lymphomatöse Infiltration?). Die Nebennieren sind unverändert, die linke Niere ist etwas grösser als normal, blass, weisslich, etwas steif. Deutliche gelbliche Verfärbung in der Rinde ist nicht vorhanden. Die rechte Niere verhält sich wie die linke. Die Mesenterialdrüsen sind wie die übrigen Drüsen des Körpers weiss, aber nicht erweicht. Keine Ueberreste von Rhachitis sind an den Knochen festzustellen.

Die pathologische Diagnose lautet: Geringe universelle Lymphdrüsenschwellung, grösstenteils mit Indurationen. Milzschwellung mit Reduktion der Malpighischen Körperchen, zentrale Verfettung der Leberläppchen, Siderosis und geringe Schwellung der Leber. Nierenschwellung (Lymphomatöse Infiltration?). Lymphomatöse Infiltration der Hoden und Nebenhoden mit Ausgang in Vernarbung. Im Darm Residuen einer Enteritis follicularis. Schwere Ver-

fettung des Myokards, dilatatio cordis. Sklerose des rechten femur. Pyoide Metamorphose des Knochenmarkes (lymphomatöse Umwandlung). Allgemeine Anämie, Anämia gravis.

Das mir von Herrn Privatdozenten Dr. Schminke aus dem pathologischen Institut in liebenswürdiger Weise überlassene Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung ergab folgenden Befund:

Leber: Die mikroskopischen Schnittpräparate der Leber zeigen den normalen Läppchenaufbau des Organes erhalten und dadurch besonders deutlich, dass das periportale Bindegewebe einen grösseren Raum einnimmt als in normalen Verhältnissen. Dieses wird durch eine dichte Infiltration des periportalen Bindegewebes mit einkernigen Zellen bewirkt, die sich durch ihre runde Form und ihren chromatinreichen Kern als kleine Lymphocyten erweisen. Neben den Lymphocyten finden sich einzelne Zellen vom Charakter polynukleärer Leukocyten. Die Infiltration hält sich streng an das Gewebe der capsula Glissonii und geht nicht in die Acini hinein. Hier herrschen normale Verhältnisse. In den Kapillaren finden sich nur vereinzelt Lymphocyten. Die Leberzellen selbst zeigen in der zentralen Partie der Acini Fettinfiltration.

Milz: Die Pulpa zeigt starken Reichtum an roten Blutkörperchen. Die Zellen der Pulpa sind fast nur kleine Lymphocyten, wenig grössere, vom Charakter der grossen Lymphocyten. Auch in den Milzvenen finden sich reichlich Lymphocyten, ebenso sieht man reichliche Durchwanderungsbilder von Lymphocyten durch das Epithel der Lakunen. Die Malpighischen Körperchen sind deutlich, jedoch nicht vergrössert, an einigen Stellen finden sich Elemente mit grossem rundlichen Plasmaleib, grossem runden chromatinarmen, fein struktuierten Kern mit deutlichen Nucleolen, Myelocyten.

Niere: Im Bindegewebe an der Grenze zwischen Mark und Rinde, das die vasa arciformia umgibt, finden sich reich-

liche Lymphocyten. Die lymphozytäre Infiltration erstreckt sich teilweise noch in das die Arteriae interlobulares umkleidende Bindegewebe. Auch in der Rinde finden sich unregelmässig zerstreut Anhäufungen von Lymphocyten in Form kleiner lymphocytärer Knoten. Am sezernierenden Epithel ist nichts besonderes zu bemerken.

Lymphdrüsen: Die mikroskopischen Präparate der Lymphdrüsen, die von Drüsen aus den verschiedensten Körperregionen stammen, zeigen alle dasselbe Bild. Die schon im Sektionsprotokoll erwähnte Vergrösserung zeigt sich im mikroskopischen Bild bedingt durch eine gleichmässige Verdickung des Rindenparenchyms, sowie der Markstränge. Die Sinus sind nur noch an einzelnen Stellen als schmale Räume sichtbar. In der Mehrzahl sind ihre Hohlräume mit Zellen vom Charakter der kleinen Lymphocyten erfüllt. Im Rindengebiet sind die Follikel nur undeutlich zu erkennen. Die Struktur ist verwischt dadurch, dass die Sinus infolge ihrer starken Ueberfüllung mit Zellen sich an den Solitärfollikel nicht deutlich abgrenzen. Die das lymphatische Gewebe zusammensetzenden Zellen sind fast nur kleine Lymphocyten. Daneben finden sich in geringer Zahl plasmocytäre Zellen, die speziell an nach Unna-Pappenheim gefärbten Metyl-Grün-Pyronin Präparaten durch ihr rötlich gefärbtes Protoplasma sich charakterisieren. In den Sinus finden wir zwischen den Lymphocyten grössere Zellen, die als destruierte Sinusepithelien anzusprechen sind.

Pankreas: Die mikroskopische Untersuchung des Pankreas ergibt keine anormalen, abweichenden Verhältnisse.

Tonsillen: In den mikroskopischen Präparaten zeigt sich eine Hyperplasie des lymphoiden Gewebes. Die dasselbe zusammensetzenden Zellen sind fast ausschliesslich kleine Lymphocyten, ganz vereinzelt finden sich zwischen ihnen Zellen vom Charakter der Lymphoblasten. Die Follikel der Tonsillen sind deutlich. Sie bestehen fast nur aus Lymphocyten. Keimzentren lassen sich nicht nachweisen.

Hoden: Hier findet sich eine diffuse Durchsetzung des interlobulären Bindegewebes mit Lymphocyten. Dieses ist dadurch stark verbreitert. Die Hodenkanälchen befinden sich in Gruppen in diesem lymphomatösen Gewebe. An ihrem Epithel, das dem infantilen Hoden entspricht, ist nichts Besonderes. Die lymphocytäre Infiltration setzt sich auch noch in das Gewebe der tunica vasculosa und albuginea fort. Hier sind die Infiltrationen nicht so dicht, als im eigentlichen Hodengewebe selbst. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt also die schon auf Grund des makroskopischen Sektionsbefundes gegebene Ansicht einer diffusen, lymphocytären Infiltration.

Knochenmark: Ein sagittaler Schnitt durch den rechten Oberschenkel zeigt eine beträchtliche Hypertrophie der Knochenbälkchen. Zwischen den Bälkchen der Cortikalis ist das Mark fibrös, äusserst zellarm. In den zentralen Partien sind zahlreiche Knochenelemente. Die Hauptmasse sind kleine Lymphocyten. Granulocyten, Erythrocyten sowie Erytroblasten finden sich nur wenige. Es ist also eine diffuse lymphoide Hyperplasie des Knochenmarkes vorhanden, verbunden mit osteosklerotischer Verdickung der Knochenbälkchen.

Betrachten wir in Kürze den klinischen Verlauf.

Das ganze Krankheitsbild gestattet uns wohl die Diagnose auf akute lymphatische Leukämie zu stellen. Die Gesamtdauer beträgt in unserem Falle ungefähr neun Wochen, die Krankheit verläuft mit Fieber, jene Symptome wie Netzhauthämorrhagien, Anämie, Drüsenschwellung, Leber- und Milzvergrösserung, die wir in der Einleitung als charakteristisch für akute Leukämie erklärten, sie erhärten die Diagnosenstellung. Nicht bemerkt haben wir allerdings irgendwelche pathologischen Veränderungen im Munde während der klinischen Beobachtung. Bradford und Shaw (14) heben gerade diesen Punkt hervor als einen der eigentümlichsten Symptome der akuten Leukämie. Demgegenüber

zeigt uns aber Nobel (15), dass zwar in 70 % der Fälle eine Nekrose im Mund beobachtet wurde, dass mithin aber in 30 % keine Veränderungen gesehen wurden. Die mikroskopische Untersuchung allerdings zeigt uns übrigens, dass in den Tonsillen eine geringe lymphocytäre Infiltration vorhanden ist.

Als Affektion, die differenzialdiagnostisch noch in Frage kommen könnte, wäre vielleicht an die Anämia pseudoleucämica infantum zu denken. Doch spricht gegen diese Erkrankung nicht nur der Blutbefund, sondern auch das Ergebnis der Obduktion und die mikroskopische Untersuchung der Organe. Denn nach Hirschfeld (6) ist die pyoide Markbeschaffenheit bei der Anämia pseudoleucämica infantum niemals beobachtet worden. Auch von Normoblasten und Megaloblasten, die für Anämia pseudoleucämica sprechen, ist in unserem Blutbilde nichts zu sehen.

Vielmehr entspricht der Blutbefund dem Bilde, das wir oben für lymphatische Leukämie skizziert haben. Wir sehen die enorme Vermehrung der weissen Blutkörperchen bis 52 800, die Abnahme der Erythrocyten bis auf 888 000, die riesige Vermehrung der Lymphocyten bis 85 %, das Vorhandensein von grossen Lymphocyten und Uebergangsformen bis 5 %. Auch in unserem Falle hat die Vermehrung der Lymphocyten die neutrophilen, polynukleären Zellen von ihrer Normalzahl von ca. 70 %, bis auf 5 % herabgedrückt.

Die Lymphocyten, die dem leukämischen Blutbild das charakteristische Gepräge geben, müssen unser Interesse besonders herausfordern. Ist doch ihr Wesen von ausschlaggebender Bedeutung für die Frage der Leukämie.

Unter den kleinen Lymphocyten versteht man jetzt allgemein die weissen Blutkörperchen, die sich durch ihren grossen runden, konzentrisch gelagerten, basophilen Kern und einen ebenfalls basophilen schmalen Protoplasmasaum ohne Granulationsbildung auszeichnen. Von denselben Eigenschaften, aber bedeutend grösser sind dann die grossen Lymphocyten.

Nach v. Leube (16) darf es als sicher gestellt angesehen werden, dass die kleinen Lymphocyten sich im allgemeinen nicht weiter entwickeln, die grossen sich aber zu mehrkernigen, stark granulierten Leukocyten ausbilden können. Diese Umwandlung findet dann ihren Ausdruck in den „Uebergangsformen". Der Kern dieser Zellen zeigt alle Uebergänge von einer grossen rundlichen Form mit beginnender Einbuchtung bis zur gelappten und Hufeisenform.

Ueber die Genese der Lymphocyten gehen die verschiedenen Ansichten dahin, dass die Lymphocyten nur aus den Lymphdrüsen und der Milz stammen, dann, dass die Lymphocyten Abkömmlinge des gesamten lymphatischen Apparates sind, aber es wird jetzt auch angenommen, dass die Lymphocyten in der lymphatischen Umwandlung des Knochenmarkes ihren Ursprung haben. Mit dieser Betrachtung haben wir uns zugleich auf das vielumstrittene Gebiet der Frage nach der Entstehung der leukämischen Erkrankung überhaupt begeben.

Virchow (17), der für sich das Verdienst in Anspruch nehmen darf, im Jahre 1845 die Leukämie zuerst beschrieben zu haben, sah die allgemeine Blutveränderung nur in einer Erkrankung der Lymphdrüsen und der Milz. Diese Ansicht musste aber bald Platz machen dem Ergebnis, dass das lymphatische System erkrankt ist von den Tonsillen herab bis zu den Peyerschen Drüsen. Einen Uebergang bildet Ehrlichs (11) Auffassung, der den Ursprung der lymphatischen Leukämie in einer gleichmässig im ganzen Körper vorhandenen Neigung zur Hyperplasie des lymphatischen Gewebes sieht, sie ursprünglich auf eine Erkrankung der Lymphdrüsen zurückführt, dementsprechend auch die Herkunft der Lymphocyten allein in den lymphatischen Apparat verlegt. Demgegenüber hat Neumann (18) nun auf Grund des anatomischen Befundes den Nachweis erbracht, dass in allen Fällen, sei es eine lymphatische, sei es myelogene Leukämie, das Knochenmark erkrankt ist, und er kommt zu dem wich-

tigen Schluss, *dass jede Leukämie myelogenen Ursprungs ist.* Walz (19), Pappenheim und Grawitz bestätigen diese Ansicht. In der Literatur werden sogar Fälle mitgeteilt, bei denen die lymphatische Leukämie ohne Lymphdrüsen- und Milzschwellung, nur unter Affektion des Knochenmarks einhergingen. Demgegenüber erhebt Pinkus den Einwurf, dass in den Fällen, in denen die Lymphdrüsen makroskopisch zwar unbeteiligt waren, bei der histologischen Untersuchung doch mikroskopisch in dem Lymphapparat sicher eine gesteigerte Lymphocytenproliferation nachweisbar sei. Dass die Leukämie ohne jede anatomische Veränderung einhergehen kann, dafür werden die Fälle von Leube und Fleischer (20), ebenso von Heuck (21) angeführt. Nach Pinkus sollen aber auch hier völlig ausreichende Veränderungen am Mark vorhanden sein.

Können wir heutzutage als feststehend den Satz betrachten, dass bei der lymphatischen Leukämie das Knochenmark stets mehr oder weniger angegriffen ist, so ist damit noch nicht die Frage entschieden, ob das Knochenmark der Ursprung der Erkrankung ist.

Nach Sternberg (9) zeigt der anatomische und histologische Befund in vielen Fällen deutlich, dass das lymphoide, umgewandelte Knochenmark überwiegend der Ursprungsort der lymphatischen Leukämie sein kann. Andererseits ist auch Rosenfelds (22) Mitteilung zu berücksichtigen, die den Beweis erbringen soll, dass primär die Lymphdrüsen erkrankt sind und die lymphoiden Veränderungen des Knochenmarkes erst später hinzugekommen sind.

Zu welcher Ansicht in dieser Frage bringt uns die klinische und anatomische Betrachtung des oben angeführten Falles?

Was den lymphatischen Apparat betrifft, so waren schon bei der ersten Untersuchung des Patienten in der Leistengegend und Achselhöhle erbsengrosse, harte geschwollene Lymphdrüsen zu fühlen. Später stellte sich dann noch eine

Schwellung der Drüsen am Halse ein, die auch bei der Obduktion durch ihre Vergrösserung auffielen. Im allgemeinen können wir aber sagen, dass die Lymphdrüsenschwellung verhältnismässig gering war, jedenfalls im Vergleich zu dem hohen Grad der Vergrösserung, wie sie sonst gewöhnlich bei der chronischen Leukämie beobachtet wird. Der mikroskopische Befund zeigt uns dann, dass das Mark wie die Rindensubstanz eine deutliche lymphocytäre Hyperplasie zeigt. Die Betrachtung der Lymphdrüsen ergibt also keine Abweichung von dem typischen Befunde bei der lymphatischen Leukämie.

Betrachten wir die Milz, so finden wir eine Bestätigung der Angabe Ehrlichs, dass im allgemeinen bei akuter Leukämie keine so beträchtlichen Milztumoren vorkommen als bei der chronischen Form. Auch die mikroskopische Untersuchung kann nur eine geringe lymphocytäre Hyperplasie der Pulpa nachweisen. Dass sich an einzelnen Stellen Zellen vom Charakter der Myelocyten fanden, dürfte nicht besonders auffallen, da diese Zellen als in jeder Milz vorkommende Zellelemente zu betrachten sind. Zeigt uns die Krankengeschichte, dass am sechsten Tage die Milzvergrösserung, ebenso wie die Vergrösserung der Leber zurückgegangen ist, so haben wir eine Bestätigung der schon öfters während des Verlaufes gemachten Beobachtungen von der Rückbildung dieser Organe, die in unserem Falle allerdings keine Veränderung des Blutbefundes zur Folge hatte. Auch die Leber zeigte bei der mikroskopischen Betrachtung die typische lymphocytäre Infiltration hauptsächlich des Bindegewebes, speziell der Glissonschen Kapsel.

Ein weitaus grösseres Interesse als die bisher beschriebenen Organe beansprucht das Knochenmark. Der makroskopische wie mikroskopische Befund zeigt uns, dass das Knochenmark in einer Weise Veränderungen erfahren hat, wie wir sie niemals aus der Blutbeschaffenheit hätten folgern können. Keine kernhaltigen roten Blutkörper-

chen, keine Poikilocyten, keine miotischen Kernteilungsbilder, keine Megaloblasten, Formen, die durch Reizwirkung des Knochenmarks zur Ausschwemmung kommen und somit eine Erkrankung desselben bezeugen, fanden sich im Blutbilde. Trotzdem haben wir die diffuse lymphocytäre Hyperplasie des Knochenmarkes, die ihren Ausdruck in dem Reichtum an kleinen Lymphocyten findet. Gegen diese verschwindet geradezu die geringe Zahl der Erythrocyten und Erythroblasten. Aus dem normalerweise namentlich rote Blutkörperchen und polynukleäre Leukocyten erzeugenden Organ ist hier eine Quelle der kleinen Lymphocyten geworden. Freilich dürfen wir nach dem Befunde nicht so weit gehen, das Knochenmark als einzige Bildungsstätte der Lymphocyten anzusprechen. Haben wir doch auch Veränderungen der Milz und der Lymphdrüsen, die die Beteiligung dieser Organe an der Lymphocytenproduzierung wahrscheinlich macht. Jedenfalls bestätigt auch dieser Fall die Beobachtung Neumanns, dass das Knochenmark ein wichtiger Faktor auch bei der lymphatischen Leukämie bedeutet. Allerdings können auch wir nicht beweisen, ob das Knochenmark der primäre Sitz der leukämischen Erkrankung ist. —

Möge nun das Knochenmark oder der lymphatische Apparat primär entartet sein, die eigentliche Ursache der Erkrankung ist auch in unserem Falle in Dunkel gehüllt. Mikroorganismen sind nicht gefunden worden, für Heredität oder Infektion sind keine Anhaltsgründe vorhanden. Welche Ursache sollen diese weitgehenden Veränderungen haben?

Unsere besten Forscher stehen bei dieser Frage vor einem Rätsel. Nach den negativen Befunden von Westphal und E. Leyden fühlt sich Askanazy (23) berechtigt zu sagen, dass „die akute Leukämie keineswegs eine durch sekundäre septische oder verwandte Infektion beschleunigte leukämische Erkrankung ist . . . und dass als Ursache der Leu-

kämie keine durch die bisher gebräuchlichen Kultur- und Färbungsmethoden nachweisbare Mikrobien aufzufinden sind.“ Allerdings stehen andere Autoren auf entgegengesetztem Standpunkt. So hat Hinterberger (24) in den Halsdrüsen und in der Leber Mikrokokken zu finden geglaubt und behauptet, dass der akuten Leukämie eine Infektion, welche möglicherweise im Digestionstraktus ihre Eingangspforte hat, zugrunde liegt. Askanazy verhält sich diesen Mikroorganismen gegenüber sehr ablehnend und betrachtet sie bei der leukämischen Erkrankung nur als akzidentelle Ansiedler.

Was uns zum Schluss an unserem Falle noch besonders interessieren muss, ist der Befund am Hoden. Beide Hoden ebenso die Nebenhoden waren bei der ersten Untersuchung steinhart anzufühlen und von der Grösse eines Taubeneies. Diese eigentümlichen Veränderungen mussten schon während des klinischen Verlaufes an ein lymphatisches Infiltrat denken lassen und diese Diagnose wurde dann durch den makroskopischen und mikroskopischen Befund voll und ganz bestätigt. Sicherlich ist gerade dieser Sitz der leukämischen Erkrankung in solch ausgesprochenem Masse recht selten. Der schon oben einmal erwähnte Fall von Hansemann (5) ist auch dadurch interessant, dass Organe beteiligt waren, die, wie Hansemann besonders hervorhebt, „sonst selten oder gar nicht bei der Leukämie in Mitleidenschaft gezogen werden, nämlich das Pankreas und die Hoden.“ In Hansemanns Fall liess die makroskopische Untersuchung nicht viel erkennen, erst die mikroskopische Untersuchung zeigte eine starke leukämische Infiltration. Borst (26) erwähnt in seiner „Lehre von den Geschwulsten“ einen Fall von Falkenthal, der neben leukämischen Veränderungen in dem Herzen, den Muskeln, der Haut und dem Schädeldach, solche des Hodens beobachtete.

Welche Ursache sollen wir für diese Veränderung des Hodens annehmen? Wir kommen damit auf die Frage nach dem Wesen der leukämischen Veränderungen abseits des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates.

Bauti (25) glaubt, dass es sich hier um richtige Blutmetastasen handelt und sagt: „Die lymphoidenzelligen Elemente, die von den leukämisch erkrankten Organen losgelöst und in entfernte Organe gelangt sind, besitzen die Fähigkeit, sekundäre Kolonien mit gleicher Textur wie die ursprünglichen zu erzeugen, wenn in jenem Teile normalerweise kein lymphatisches Gewebe vorhanden ist. Die Metastase bildet im Verlauf der Leukämie, den — man kann sagen — gewöhnlichen Uebergang.“ Demgegenüber leugnet Pinkus (10) jede Metastasenbildung. Vor allem spricht er den Leukocyten jede Eigenschaft eines Verwandtschaftsverhältnisses zu den Wanderzellen ab, da sie die Gefässe nicht selbständig verlassen können und auch nicht imstande wären, an anderen Stellen sich anzusiedeln. Vielmehr vertritt er die heute noch am meisten anerkannte Ansicht, dass „die lymphatischen Anhäufungen sämtlich an Ort und Stelle aus vorgebildeten kleinen Lymphocytenhäufchen durch Zellteilung hervorgehen.“ Für einzelne Organe verschliesst sich ja auch Banti nicht ganz dieser Ansicht. Für andere Gewebe aber hält er diesen Weg nicht für gangbar, z. B. bei den beobachteten leukämischen Infiltrationen auf serösen Häuten, wie Pleura oder Perikard.

Teilen wir die Ansicht, dass sich in fast allen Organen retikuläres Gewebe befindet, das normalerweise unsichtbar und erst durch entzündliche Vergrösserung sichtbar wird, so dürfen wir wohl in bezug auf den Hoden auch annehmen, dass sich die lymphatischen Veränderungen aus den normalerweise vorhandenen lymphatischen Geweben infolge eines Reizes durch uns unbekannte Noxen sekundär entwickelt haben. Warum in den beobachteten Fällen die Lokalisation der leukämischen Erkrankung so ganz verschieden ist und in unserem Falle gerade der Hoden von der lymphoiden Infiltration ergriffen wurde, darüber den Schleier zu lösen, dürfte uns nicht möglich sein.

Geben wir nach der Betrachtung unseres Falles eine kurze Zusammenfassung, und legen wir der Pathogenese die Auffassung von Geheimrat von Leube (16) zugrunde, so dürfen wir sagen:

Wir haben es hier mit einer Leukämie zu tun, die einen ganz akuten Verlauf nahm. Durch „spezifische“ Noxen wurde ein krankhafter stärkerer Wachstumreiz in den blutbildenden Geweben des Körpers angeregt, der entsprechend der eigenartigen Noxe speziell die vermehrte Bildung von Lymphocyten zur Folge hatte. Eigentümlicherweise trat in diesem Fall schon beim Beginn der Erkrankung eine lymphatische Umwandlung des Hodens in den Vordergrund. Erst durch die Obduktion wurde gezeigt, dass besonders das Knochenmark lymphoid entartet war. Leider kann nicht bewiesen werden, dass das Knochenmark allein die Lymphocytenvermehrung bedingte, d. h. der alleinige und ursprüngliche Herd der Lymphocytenbildung war, weil die Milz und ein Teil der Lymphdrüsen zwar nicht bedeutend, aber immerhin deutlich geschwollen war. Trotzdem dürfte die Annahme, dass das Knochenmark nicht einfach sekundär lymphoid entartet war, sondern von Anfang an mit der Milz und den Lymphdrüsen die krankhafte Lymphocytenbildung übernahm nach dem Befund der exquisiten lymphoiden Hyperplasie des Marks und dem fast vollständigen Verschwinden der polynukläre Leukocyten und Myelocyten am weitaus wahrscheinlichsten sein.

Zum Schluss meiner Arbeit möchte ich die Gelegenheit ergreifen, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. von Leube, für die Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit und die gütige Uebernahme des Referates sowie Herrn Privatdozent Dr. Lüdke für die Hilfe bei der Herstellung der Blutpräparate, ebenso Herrn Privatdozenten Dr. Schmincke für die Ueberlassung der mikroskopischen Präparate meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1. Grawitz, Pathologie des Blutes. 3. Aufl. 1906.
2. Pappenheim, Ueber Lymphämie ohne Lymphdrüsenschwellung. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 39.
   Derselbe, Betrachtungen über Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58.
3. Fränkel, Akute Leukämie. Deutsch. Med. Wochenschr. 1895 S. 639.
4. Troje, Ueber Leukämie und Pseudoleukämie. Berl. klin. Wochenschr. 1892 Nr. 12. S. 285.
5. v. Hansemann, Berl. klin. Wochenschr. 1907 Nr. 26. S. 281.
6. Hirschfeld und Alexander, Berl. klin. Wochenschr. 1902. Nr. 11.
7. Ebstein, Ueber akute Leukämie und Pseudoleukämie. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 44, S. 343.
8. Cabod, A Guide to the clinical examination of the blood for diagnostic purposes. London, Longmans, Green u. Cie. 1897.
9. Sternberg, Primärerkrankung des lymphatischen und hämatopoetischen Apparates. Lubarsch-Ostertag 1905.
10. Pinkus, Die lymphatische Leukämie, Nothnagels spez. Path. und Therap. VIII. Bd. II. Abt.
11. Ehrlich u. Lazarus, Die Anämie. Nothnagels spez. Path. u. Therap. VIII. Bd.
12. Mayer u. Sternberg, Wiener klin. Wochenschr. 1906, Nr. 49.

13. Pfannkuch, Münch. med. Wochenschr. 1904, Nr. 39, S. 1732.
14. Bradfort u. Shaw, Five cases of acute Leukämie. Med.-chir. Trans. 1899 p. 343.
15. Nobel, Deutsche Medizinalzeitung 1892, S. 1176.
16. v. Leube, Spez. Diagnost. d. inneren Krankheiten. 1908, Bd. II.
17. Virchow, Weisses Blut. Frorieps N. Notizen 1845. Derselbe, Zur pathologischen Physiologie des Blutes. Virchow-Archiv 1853.
18. Neumann, Berl. klin. Wochenschr. 1880, S. 281.
19. Walz, Ueber Bezieh. d. lymph. Leukämie zum Knochenmark u. retik. Gewebe. Abh. auf dem Gebiet der path. Anat. Tüb. 1899.
20. Leube u. Fleischer, Ein Beitrag zur Lehre von der Leukämie. Virchow-Archiv 1881, Bd. 83, S. 124.
21. Heuck, 2 Fälle von Leukämie mit eigentümlichem Blut- und Knochenbefund. Virchow-Archiv 1879, Bd. 78, S. 475.
22. Rosenfeld, Zur Kasuistik der lymph. Leukämie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 42, S. 117.
23. Askanazy, Ueber akute Leukämie u. ihre Beziehung zu den geschwürigen Prozessen im Verdauungskanal. Virchow-Archiv, Bd. 137, S. 1.
24. Hinterberger, Ein Fall von akuter Leukämie. Deutsch. Archiv f. klin. Med. Bd. 48, S. 324.
25. Banti, Die Leukämie. Zentralblatt für path. Anat. 1904, S. 1.
26. Borst, Die Lehre von den Geschwulsten. Bd. II.

Lebenslauf.

Ich, August Haupt, bin geboren am 12. Februar 1885 zu Bad Soden am Taunus als Sohn des Sanitätsrates Dr. August Haupt. Nach Besuch des Gymnasiums in Hoechst am Main bestand ich im März 1903 die Reifeprüfung. Ich bezog in meinen ersten 5 Semestern die Universität Würzburg. Nachdem ich die beiden nächsten Semester in München und das achte in Freiburg verbracht hatte, kehrte ich nach Würzburg zurück und unterzog mich am Anfange des elften Semesters der ärztlichen Staatsprüfung. Am 11. Juni 1908 erhielt ich die Zulassung zum praktischen Jahr. Vom 15. Juni bis zum 29. September 1908 war ich an der medizinischen Klinik der Universität Würzburg als Praktikant beschäftigt. Seit dem 1. Oktober 1908 setzte ich das praktische Jahr im Rudolf Virchow-Krankenhaus zu Berlin auf der inneren Abteilung von Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Goldscheider fort.